

## 症例報告

Ritonavir-boosted Atazanavir が被疑薬と考えられる  
遷延性血清クレアチニン上昇の1例森 尚義<sup>1)</sup>, 谷口 晴記<sup>2)</sup><sup>1)</sup>三重県立総合医療センター薬剤部, <sup>2)</sup>同 産婦人科

**目的:** TDF は初回治療ガイドラインにおける推奨薬であるが, 長期投与による慢性期の合併症として腎機能障害が広く報告されている。今回, TDF 投与中に血清クレアチニン値 (CRE) の上昇を認めた患者において, TDF の中止後も CRE 上昇が遷延した事例を報告する。

**症例:** 42 歳男性。2007 年 2 月に ATV+RTV+TDF/FTC で cART を開始, 経時的に CRE が上昇し, 2011 年 10 月に TDF/FTC を ABC/3TC に変更したが, CRE の上昇は止まらなかった。精査の結果, 薬剤性尿管間質性腎炎と診断された。2012 年 12 月には CRE が 2.21 mg/dL となり, 2013 年 1 月に ATV+RTV を RAL に変更し, すべての腎機能障害リスクの軽減を目的として併用薬を中止・変更した。変更 1 カ月後には CRE が 1.76 mg/dL と改善傾向を示し, 2014 年 3 月時点で 1.64 mg/dL まで回復している。

**考察:** HIV 感染症患者に特有の CKD 危険因子として指摘されている TDF の中止後も, CRE の上昇は遷延した。機序は不明であるが, ATV には腎機能障害および肝胆道系障害の報告が散見されており, RTV 併用の PI も危険因子と考えられる。本症例を通じて, 腎機能関連の有害事象の回避には, NRTI 以外に, Key drug の選択が重要であると考えられた。

**キーワード:** Ritonavir-boosted Atazanavir, Tenofovir, 慢性腎臓病

日本エイズ学会誌 17: 25-29, 2015

## 序 文

Tenofovir (以下, TDF) は, Human immunodeficiency virus (以下, HIV) 感染症の多剤併用療法 (Combination antiretroviral therapy: 以下, cART) に用いられる核酸系逆転写酵素阻害薬 (Nucleoside reverse transcriptase inhibitor: 以下, NRTI) であり, 高い抗ウイルス効果のほか, B 型肝炎ウイルスに対する活性を有することから, 国内外の主要な初回治療ガイドラインにおける推奨薬とされている<sup>1-3)</sup>。一方で, TDF の長期投与による有害事象として腎機能障害が広く報告されている<sup>4)</sup>。TDF による腎機能低下は, 一般的に TDF の中止により回復することが知られているが<sup>5,6)</sup>, 今回, TDF の長期投与中に血清クレアチニン (以下, CRE) の上昇を認めた患者において, TDF の中止後も CRE の上昇が遷延した事例について報告する。

## 症 例

症例: 42 歳, 男性, 日本人。

既往歴: 2006 年 8 月にニューモシスチス肺炎とサイトメガロウイルス感染症発症で紹介入院し, 同時に HIV 陽性が判明 (血中 HIV-RNA 量  $1.2 \times 10^5$  copies/mL, CD4<sup>+</sup>T リ

ンパ球数  $9/\mu\text{L}$ )。入院時の CRE は 0.54 mg/dL, 推算糸球体濾過量 (以下, eGFR) は 137 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 尿素窒素 (以下, UN) は 15.5 mg/dL。Sulfamethoxazole/Trimethoprim 合剤を 2006 年 10 月まで, Ganciclovir, Valganciclovir を 2007 年 6 月まで投与した。抑うつに対し Milnacipran (75 mg) を 2007 年 3 月から開始し, 2012 年 12 月から 25 mg に漸減した。夜間高血圧症に対し Telmisartan (40 mg) を 2011 年 3 月から開始し, Amlodipine (5 mg) を 2012 年 8 月から追加投与した。2010 年 8 月に左特発性大腿骨骨頭壊死により人工股関節置換術, 2013 年 1 月に左橈骨遠位端骨折により観血的骨接合術を施行した。腎機能障害の危険因子とされる喫煙, 糖尿病, 脂質異常症, 肥満はみられなかった。

現病歴: 2007 年 2 月に Atazanavir (以下, ATV: 300 mg) + Ritonavir (以下, RTV: 100 mg) + TDF (300 mg)/Emtricitabine (以下, FTC: 200 mg) で cART を開始した。2009 年 6 月に CRE が施設基準値 (1.10 mg/dL) を超え, 2010 年 10 月に 1.24 mg/dL, eGFR が 54 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> となった。同時に実施した HLA-B\*5701 検査で陰性を確認したため, TDF/FTC の Abacavir (以下, ABC: 600 mg)/Lamivudine (以下, 3TC: 300 mg) への変更も検討したが, 患者本人の強い希望により, 同じレジメンを継続した。2011 年 10 月に CRE が 1.43 mg/dL, eGFR が 46 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> となったため, 同月から TDF/FTC を ABC/3TC に変更したが, CRE の上昇は止まらなかったため, 腎臓内科のある拠点病院に精査目

著者連絡先: 森 尚義 (〒510-8561 四日市市大字日永 5450-132 三重県立総合医療センター薬剤部)

2014 年 3 月 30 日受付; 2014 年 9 月 30 日受理

的に入院となった。尿糖は (-), 尿潜血は (+/-), 尿蛋白は (+/-), 尿沈渣は基準値の範囲内であり, 腎生検の結果, 尿細管間質に中等度から高度の炎症細胞の浸潤が認められ, 尿細管炎も散見された。蛍光抗体染色で IgA の沈着が認められたため, IgA 腎症の可能性も示唆されたが, 尿中  $\beta$  2-microglobulin が  $6,860 \mu\text{g/L}$ , 尿 *N*-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase が  $8.4 \text{ U/L}$  あり, 薬剤性の尿細管間質障害による尿細管間質性腎炎と診断された。電子顕微鏡による評価では ATV の結石およびミトコンドリア障害は確認さ

れなかった。2012 年 12 月に CRE が  $2.21 \text{ mg/dL}$ , eGFR が  $28 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ , UN が  $25.1 \text{ mg/dL}$  となり, 2013 年 1 月から ATV+RTV を Raltegravir (RAL :  $800 \text{ mg}$ ) に変更した。同時に, 腎機能保護を目的として, 併用薬である Amlodipine を Azelnidipine ( $16 \text{ mg}$ ) に変更し, Milnacipran を中止した。変更 1 カ月後には CRE が  $1.76 \text{ mg/dL}$ , eGFR が  $36 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  と改善傾向を示した。2013 年 6 月には CRE が  $1.53 \text{ mg/dL}$ , eGFR が  $42 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  まで回復し, 最新の 2014 年 3 月時点で CRE が  $1.64 \text{ mg/dL}$ , eGFR が  $38 \text{ mL/min/1.73}$

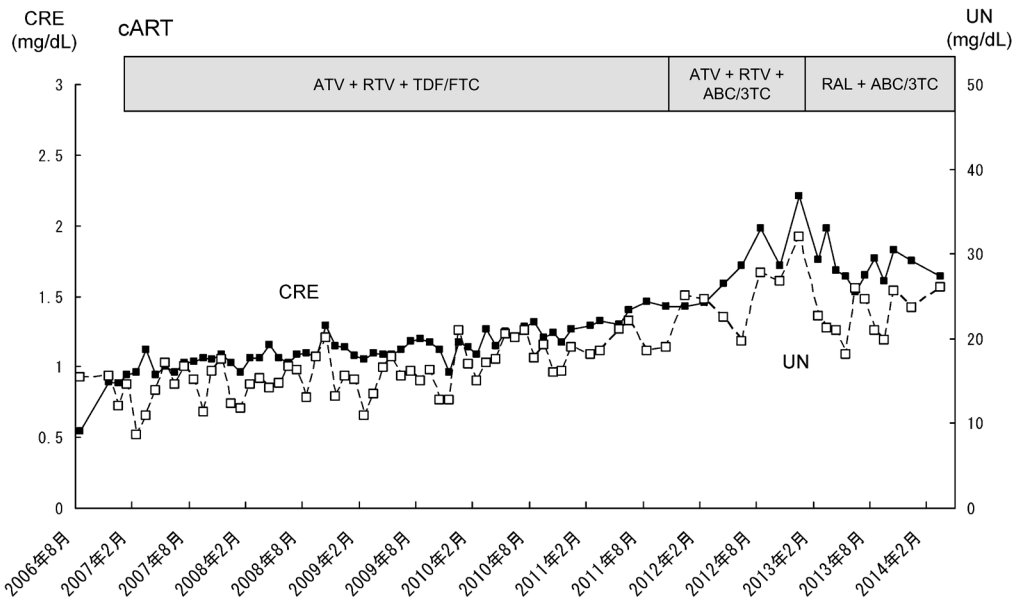


図 1 腎関連マーカーの推移

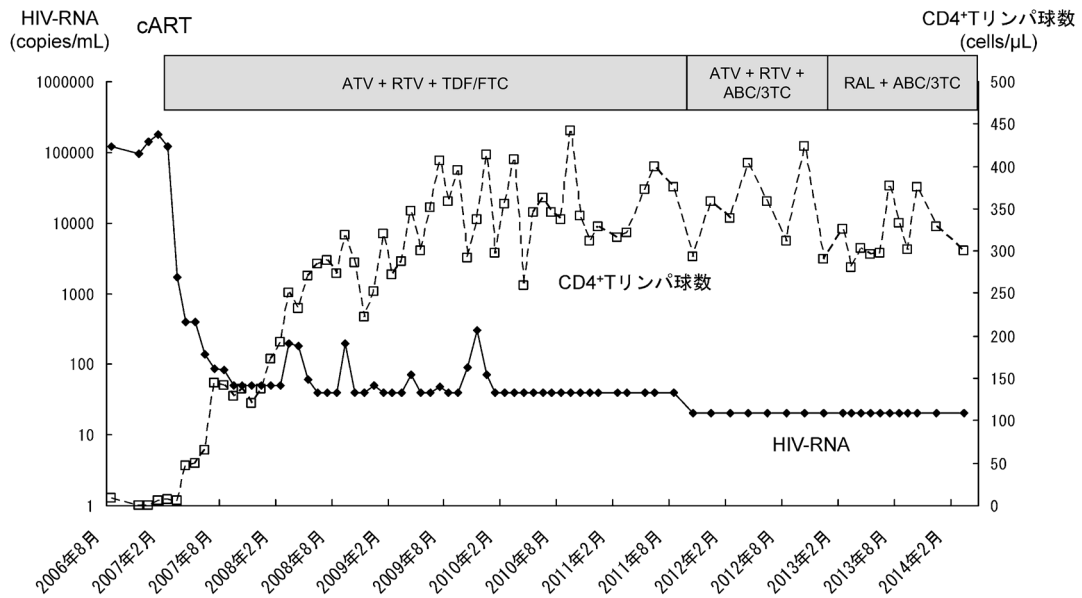


図 2 HIV 関連マーカーの推移

m<sup>2</sup>, UN は 26.1 mg/dL となっている (図 1)。血中 HIV-RNA 量は検出感度未満を, CD4<sup>+</sup>T リンパ球数は 200/μL 以上を維持しており (図 2), これまで薬剤変更に伴う新たな有害事象は生じていない。

## 考 察

HIV 感染症患者に特有の慢性腎臓病 (Chronic kidney disease: 以下, CKD) の危険因子として, 高血中 HIV-RNA 量, 低 CD4<sup>+</sup>T リンパ球数, cART などがあげられている<sup>7)</sup>。本症例では, 一般的に被疑薬として指摘されている TDF の中止後も, CRE の上昇が遷延した。機序は不明であるが, ATV には腎機能障害および肝胆道系障害の報告が散見されており, 複数の疫学研究で ATV の投与と腎機能障害との関連が報告されている<sup>8-10)</sup>。また, RTV が, CRE の尿中への排泄に関与する尿細管トランスポーターの MATE1 を阻害することが報告されており<sup>11)</sup>, RTV の併用が血中の CRE を上昇させたことも考えられる。本症例においては, ATV+RTV の投与中止が, CRE を改善傾向に導いた最大の要因であったと示唆される。

腎機能低下時の cART 変更の選択肢として, NRTI-sparing を考えることができる。インテグラーゼ阻害薬 (Integrase inhibitor: 以下, INSTI) + 非核酸系逆転写酵素阻害薬 (Non-Nucleoside reverse transcriptase inhibitor: NNRTI) を用いた NRTI-sparing レジメンの有効性を示す報告があり<sup>12)</sup>, プロテアーゼ阻害薬 (Protease inhibitor: PI) + INSTI を用いた NRTI-sparing レジメンの長期間の安全性と有効性を示す報告もあることから<sup>13)</sup>, 本症例においても, NRTI-sparing が治療の選択肢になり得たものと推測される。

CRE の上昇が遷延した一因として, cART 変更の遅延があげられる。本症例においては, CRE の異常変動を確認し, HLA-B\*5701 検査を実施してからもなお, 患者の強い希望により 1 年間 cART の変更ができなかった。すでに尿細管障害を発症している症例では, TDF の排泄が遅延することが示唆されており<sup>14,15)</sup>, TDF の長期投与による不可逆的な腎機能障害も報告されていることから<sup>16)</sup>, 腎関連マーカーの軽度の異常変動の時点で早期に cART の変更を検討し, 変更の意義を十分に患者に説明することが重要であると考えられる。

治療奏効の一因として, 併用薬の変更・中止があげられる。Milnacipran は腎機能障害の危険因子であると考えられており, Azelnidipine は CKD の高血圧症に対する優れた尿蛋白減少効果が報告されている<sup>17,18)</sup>。本症例の尿蛋白は (+/-) であったが, Amlodipine と比較して, より有効に腎保護に作用したものと考えられる。

今回, TDF 中止後の遷延性の CRE 上昇に対して, Key

drug の変更によって改善傾向を示した症例を経験した。本症例を通じて, 腎機能関連の有害事象の回避には, NRTI 以外に, Key drug の選択が重要であると考えられた。

本論文の要旨は第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会にて発表した (2013 年 11 月)。

## 謝辞

本症例の臨床経過において貴重なご助言を賜った, 三重大学医学部附属病院腎臓内科 村田智博先生, 同輸血部 大石晃嗣先生, 同輸血部 松本剛史先生, 国立病院機構大阪医療センター薬剤科 吉野宏宗先生に深く感謝を申し上げます。

## 文 献

- 1) Department of Health and Human Services (DHHS): Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 2013.
- 2) 平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班 (研究代表者: 白阪琢磨, 研究分担者: 鯉淵智彦編) 抗 HIV 治療ガイドライン. 2013.
- 3) HIV 感染症治療研究会編: HIV 感染症「治療の手引き」第 17 版, 2013.
- 4) 西島健, 湯永博之: HIV 感染者におけるテノホビルの腎障害. 日本エイズ学会誌 15: 1-6, 2013.
- 5) Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, Cooper DA, Gazzard B, Clotet B, Lazzarin A, Schewe K, Lange J, Wyatt C, Curtis S, Chen SS, Smith S, Bischofberger N, Rooney JF for the Tenofovir DF Expanded Access Team: The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. AIDS 21: 1273-1281, 2007.
- 6) Yoshino M, Yagura H, Kushida H, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Yajima K, Kasai D, Taniguchi T, Watanabe D, Nishida Y, Kuwahara T, Uehira T, Shirasaka T: Assessing recovery of renal function after tenofovir disoproxil fumarate discontinuation. J Infect Chemother: Epub DOI: 10.1007/s10156\_011\_0310\_6, 2011.
- 7) Rodriguez-Nóvoa S, Alvarez E, Labarga P, Soriano V: Renal toxicity associated with tenofovir use. Expert Opin Drug Saf 9: 545-559, 2010.
- 8) Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, Gatell J, Phillips AN, Ledergerber B, Lundgren JD; EuroSIDA Study Group: Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and

- antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 24 : 1667–1678, 2010.
- 9) Albini L, Cesana BM, Motta D, Focà E, Gotti D, Calabresi A, Izzo I, Bellagamba R, Fezza R, Narciso P, Sighinolfi L, Maggi P, Quiros-Roldan E, Manili L, Guaraldi G, Lapadula G, Torti C : A randomized, pilot trial to evaluate glomerular filtration rate by creatinine or cystatin C in naive HIV-infected patients after tenofovir/emtricitabine in combination with atazanavir/ritonavir or efavirenz. *J Acquir Immune Defic Syndr* 59 : 18–30, 2012.
- 10) Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Worm SW, Kamara DA, Reiss P, Ross M, Fux CA, Morlat P, Moranne O, Smith C, Lundgren JD ; D : A : D Study Group : Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function : the D : A : D study. *J Infect Dis* 207 : 1359–1369, 2013.
- 11) Lepist EI, Murray BP, Tong L, Roy A, Bannister R, Ray AS : Effect of cobicistat and ritonavir on proximal renal tubular cell uptake and efflux transporters. ICAAC 2011 abstract A1-1724 : <http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?sKey=0b498641-f10a-4936-b88c-d274ffe4b143&cKey=2f611be5-eeb8-477e-baf5-6f1acf5b2366&mKey={0C918954-D607-46A7-8073-44F4B537A439}>.
- 12) Calin R, Paris L, Simon A, Peytavin G, Wirden M, Schneider L, Valantin MA, Tubiana R, Aqher R, Katlama C : Dual raltegravir/etravirine combination in virologically suppressed HIV-1-infected patients on antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 17 : 1601–1604, 2012.
- 13) Reynes J, Trinh R, Pulido F, Soto-Malave R, Gathe J, Qaqish R, Tian M, Fredrick L, Podsadecki T, Norton M, Nilius A : Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naive subjects : 96-week results of the PROGRESS study. *AIDS Res Hum Retro* 29 : 256–265, 2013.
- 14) Perazella MA : Tenofovir-induced kidney disease : an acquired renal tubular mitochondriopathy. *Kidney Int* 78 : 1060–1063, 2010.
- 15) Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Izquierdo MC, Poveda J, Sainz-Prestel V, Ortiz-Martin N, Parra-Rodriguez A, Selgas R, Ruiz-Ortega M, Egido J, Ortiz A : Tenofovir nephrotoxicity : 2011 Update. *AIDS Res Treat* : 1–11, 2011.
- 16) Bonjoch A, Echeverria P, Perez-Alvarez N, Puig J, Estany C, Clotet B, Negredo E : Immune status plays a key role in renal recovery in patients with tenofovir-related nephrotoxicity. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2012.
- 17) 日本高血圧学会編 : 高血圧治療ガイドライン 2009. 2009.
- 18) 日本腎臓学会編 : CKD 治療ガイド 2012. 2012.

## A Case of Prolonged Increase in the Serum Creatinine Level Suspected to Be Caused by Ritonavir-Boosted Atazanavir

Naoyoshi MORI<sup>1)</sup> and Haruki TANIGUCHI<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Pharmacy, and <sup>2)</sup> Department of Obstetrics and Gynecology,  
Mie Prefectural General Medical Center

**Objective** : Tenofovir (TDF), a first-line drug recommended in the guidelines for the initial treatment of patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection, is widely reported to be associated with renal impairment on long-term administration in patients with chronic HIV infection. Herein, we report a case of increased serum creatinine level during TDF administration that was sustained even after discontinuation of the drug.

**Case** : A 42-year-old man started receiving combination anti-retroviral therapy with atazanavir (ATV), ritonavir (RTV), and TDF/emtricitabine (FTC) in February 2007, which led to a gradual increase in the creatinine level. TDF/FTC was switched to abacavir/lamivudine in October 2011 ; however, the creatinine level continued to increase. Based on the results of a thorough examination, he was diagnosed with drug-induced tubulointerstitial damage. In December 2012, the creatinine level was 2.21 mg/dL. In January 2013, ATV and RTV were switched to raltegravir, and concomitant drugs were discontinued or switched to decrease the risk of renal impairment. The creatinine level showed an improving tendency at 1.76 mg/dL 1 month after the drug switch, and then returned to 1.64 mg/dL in March 2014.

**Consideration** : The increase in the creatinine level was sustained even after discontinuation of TDF, which has been indicated as a risk factor for chronic kidney disease particularly in patients with HIV infection. Its mechanism is unknown ; however, there have been some reports of renal impairment due to ATV treatment, and the concomitantly administered RTV, a protease inhibitor, is also considered a risk factor. The results of the present case indicate that selection of the key drugs as well as the nucleoside reverse transcriptase inhibitors is important for preserving renal function for patients with HIV infection.

**Key words** : Ritonavir-boosted Atazanavir, Tenofovir, chronic kidney disease